



Medikamentöse Therapien bei Reizmagen und Reizdarm

Schindler, V ; Pohl, D

Abstract: Die funktionelle Dyspepsie (FD) und das Reizdarmsyndrom (RDS) stellen einen Großteil der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen in der Bevölkerung dar. Neben psychologischen und ernährungsmedizinischen Therapieansätzen wurden über die letzten Jahre diverse medikamentöse Behandlungen diskutiert und erforscht. Zur Therapie der FD zählt nach Aufklärung und Versicherung bezüglich Benignität des Leidens und Allgemeinmaßnahmen (diätetisch, verhaltenstechnisch) die medikamentöse Intervention. First-line-Therapieverfahren umfassen die gastrale Säuresuppression, natürliche Pflanzenextrakte, Prokinetika sowie zweitrangig Modulatoren der viszeralen Hypersensitivität und Antidepressiva verschiedener Klassen. Des Weiteren wird beim Nachweis von *Helicobacter pylori* dessen Eradikation angestrebt. Beim RDS wird subtypenspezifischer (RDS-C und RDS-D) und nach Stufenschema behandelt. Eine sinnvolle Basistherapie beider Subtypen stellen Stuhlregulanzen dar. Die weiteren Therapieoptionen richten sich nach den prädominanten Symptomen der Patienten. Neben hauptsächlich peripher wirkenden Substanzklassen, wie die Sekretagoga oder die -Opioid-Agonisten, gibt es systemisch wirkende Substanzklassen wie die Antidepressiva, die 5-HT₃-Antagonisten, die Prokinetika oder auch die Spasmolytika. Zusätzlich können sich Antibiotika (wie beispielsweise Rifaximin) oder Probiotika positiv auf die RDS-Symptome und/oder das Stuhlverhalten auswirken. Erfreulicherweise steht ein wachsendes Armamentarium von Therapieoptionen in der medikamentösen Therapie funktioneller Magen-Darm-Erkrankungen zur Verfügung. In den letzten Jahren wurden neue Therapieklassen dem Markt zugänglich gemacht; zahlreiche weitere sind in der klinischen Erforschung oder kurz vor der Zulassung.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11377-017-0145-5>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-147348>

Journal Article

Accepted Version

Originally published at:

Schindler, V; Pohl, D (2017). Medikamentöse Therapien bei Reizmagen und Reizdarm. *Der Gastroenterologe*, 12(2):135-140.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11377-017-0145-5>

Medikamentöse Therapien bei Reizmagen und Reizdarm

Valeria Schindler, Daniel Pohl

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz

Zusammenfassung

Die funktionelle Dyspepsie (FD) und das Reizdarmsyndrom (IBS) stellen einen Grossteil der funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen in der Bevölkerung dar. Neben psychologischen und ernährungsmedizinischen Therapieansätzen wurden über die letzten Jahre diverse medikamentöse Behandlungen diskutiert und erforscht. Zur Therapie der FD zählen nach Aufklärung und Versicherung bezüglich Benignität des Leidens und Allgemeinmassnahmen (diätetisch, verhaltenstechnisch) die medikamentöse Intervention. First-Line-Therapieverfahren umfassen die gastrale Säuresuppression, natürliche Pflanzenextrakte, Prokinetika sowie zweitrangig Modulatoren der viszeralen Hypersensitivität, Antidepressiva verschiedener Klassen. Des Weiteren wird beim Nachweis von *Helicobacter pylori* dessen Eradikation angestrebt. Beim IBS wird subtypenspezifischer behandelt (IBS-C und IBS-D) und nach Stufenschema behandelt. Eine sinnvolle Basistherapie beider Subtypen stellen Stuhlregulantien dar. Die weiteren Therapieoptionen richten sich nach den prädominanten Symptomen der Patienten. Neben hauptsächlich peripher-wirkenden Substanzklassen wie die Sekretagoga oder die μ -Opioid Agonisten gibt es systemisch-wirkende Substanzklassen wie die Antidepressiva, die 5-HT₃-Antagonisten, die Prokinetika oder auch die Spasmolytika. Zusätzlich können sich Antibiotika (wie beispielsweise Rifaximin) oder Probiotika positiv auf die IBS-Symptome und/oder das Stuhlverhalten auswirken.

Erfreulicherweise steht ein wachsendes Armamentarium von Therapieoptionen in der medikamentösen Therapie funktioneller Magen-Darmerkrankungen zur Verfügung. In den letzten Jahren wurden neue Therapieklassen dem Markt zugänglich gemacht; zahlreiche weitere sind in der klinischen Erforschung oder kurz vor der Zulassung.

Functional dyspepsia (FD) and irritable bowel syndrome (IBS) represent the majority of functional gastrointestinal disorders (FGID) in the general population. Apart from psychological and dietary modifications several pharmaceutical therapies have been discussed and studied. After reassurance and lifestyle adaptations, pharmaceutical agents may be used in FD therapy. Gastric acid-suppressive drugs, natural plant extracts and prokinetics represent first-line therapies while modulators of visceral hypersensitivity, antidepressants are considered second-line. Furthermore, in case of *helicobacter pylori* positivity eradication is recommended.

In IBS treatment depends more stringently on subtypes (constipation or diarrhea dominant) and is usually done by a step-up approach. A reasonable basic therapy in IBS consists in stool regulation. The type and severity of symptoms determine further IBS treatment. Besides peripherally acting drugs such as secretagogues or μ -opioid agonists there are centrally acting drugs such as antidepressants, 5-HT₃-antagonists, prokinetics or antispasmodics. Additionally, IBS symptoms and/or bowel habits may improve after antibiotic (e.g. rifaximin) or probiotic therapies.

Fortunately, a growing armamentarium of pharmaceutical treatment options of FGIDs is available. Recently, new drugs have been approved and several more are under development or shortly before approval.

1. Einführung

Funktionelle gastrointestinale Erkrankungen (FGID) betreffen einen beachtlichen Teil der Allgemeinbevölkerung. Das Reizdarmsyndrom (IBS) ist eines der am häufigsten angetroffenen Krankheitsbilder in der Klinik [7]. Ebenfalls häufig anzutreffen ist die funktionelle Dyspepsie (FD) mit einer globalen Prävalenz von 5-11%, wovon ca. 40% den Weg in die Arztpraxis finden [9]. Aufgrund der Häufigkeit des Leidens und der damit verbundenen, wesentlichen Einschränkungen im Alltag der Betroffenen ist das Wissen um eine adäquate Behandlung wichtig. Abgesehen von psychologischen und ernährungsmedizinischen Therapieansätzen wurden über die letzten Jahre diverse medikamentöse Behandlungen diskutiert und erforscht.

2. Therapie Reizmagen

Neben der primären Aufklärung des Patienten über die Benignität der Erkrankung und der Ernährungsumstellung existieren diverse medikamentöse Therapien zur Behandlung der funktionellen Dyspepsie (FD).

2.1. Protonenpumpeninhibitoren

Ein primärer Therapieansatz in der Behandlung der funktionellen Dyspepsie stellt die säuresuppressive Therapie mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) dar. Ein Review von sieben randomisierten placebokontrollierten Studien zeigte eine effektivere Symptomreduktion bei Patienten mit FD in der Behandlung mit PPI im Vergleich zu Placebo (relative Risikoreduktion (RRR), 10.3%; 95% CI 2.7%-17.3%; NNT=14.6) [28]. In der stratifizierten Analyse wurde nur bei Patienten mit (ROME II) ulcer-like (RRR, 12.8%; 95% CI 1.8%-34.3%) und reflux-like Dyspepsie (RRR, 19.7%; 95% CI 1.8%-34.3%), jedoch nicht bei dysmotility-like (RRR, 5.1%; 95%CI -10.9% bis 18.7%) und unspezifischer Dyspepsie (RRR, -8.0%; 95% CI -23.7% bis 5.6%) ein signifikanter Unterschied festgestellt. Allerdings muss bedacht werden, dass vermutlich ein Teil der Patienten an einer gastroösophagealen Refluxerkrankung litt, welche die Resultate möglicherweise etwas verfälschte.

Obwohl die Frage des therapeutischen Nutzens des PPI zum aktuellen Zeitpunkt nicht konklusiv beantwortet werden kann, ist ein positives Ansprechen bei Patienten des EPS- Subtypen (ROME III, «epigastric pain syndrome»), jedoch eher nicht beim PDS-Subtypen («postprandial distress syndrome») anzunehmen. Der Wirkmechanismus der PPI und auch die H₂-Rezeptor-Antagonisten ist dabei nicht vollständig verstanden. Es wird eine Wirkung sowohl über eine Säuresuppression als auch andere Mechanismen wie zum Beispiel über die Wiederherstellung der mukosalen Integrität diskutiert [13].

2.2. Pflanzliche Therapien

Ein in der Klinik oft verwendetes, bewährtes first-line Phytotherapeutikum stellt das STW 5 (Iberogast) dar. Bereits 2004 wurden in einer Metaanalyse jeweils 4-wöchige Therapien mit Iberogast (3x20 Tropfen täglich) bei FD-Patienten in Bezug auf die Schwere des am meisten störenden gastrointestinalen Symptomes als effektiver gegenüber einer Therapie mit Placebo beschrieben (odds ratio (OR), 0.22; 95% CI 0.11-0.47, $p=0.001$) [20]. Eine weitere placebokontrollierte, doppelverblindete Multizenterstudie über 8 Wochen zeigte ebenfalls eine signifikante Besserung der gastrointestinalen Symptome im Vergleich zu Placebo (Gastrointestinal Symptom Score (GIS) 6.9 ± 4.8 vs. 5.9 ± 4.3 score points, $p=0.041$) [27].

2.3. Prokinetika

Die Gruppe der Prokinetika stellen eine häufig eingesetzte medikamentöse Therapie der FD dar. Es wurde eine Metaanalyse von 14 Studien durchgeführt, welche Prokinetika mit Placebo bei 1053 Patienten mit funktioneller Dyspepsie verglichen. Die Studie konnte eine signifikante Reduktion der Dyspepsie bei den Prokinetika-Gruppen im Vergleich zu Placebo aufzeigen (RR, 0.52; CI 0.37-0.73) [25]. Die meisten Studien wurden mit Domperidon und Cisaprid durchgeführt. Letzteres musste allerdings aufgrund von Nebenwirkungen (kardialen Arrhythmien) vom Markt genommen werden.

Ein weiteres, neueres Prokinetikum mit Potential bei der Behandlung der funktionellen Dyspepsie stellt das Prucaloprid dar. Für Letzteres gibt es allerdings bisher noch keine relevanten Daten in Bezug auf FD; eine Phase IV Studie hierzu läuft bereits. Levosulpirid, welches ebenfalls an den 5-HT₄-Rezeptoren und insbesondere an den Dopaminrezeptoren wirkt, wird unter Punkt 2.5. diskutiert.

Acotiamid ist ein in Japan zugelassenes Prokinetikum, welches gegebenenfalls auch in Europa die Zulassung erlangen wird. Aktuell läuft hierzu in diversen Ländern Europas eine multizentrische Phase III Langzeitsicherheitsstudie. Acotiamid besitzt neben gastroprokinetischen auch fundusrelaxierende Eigenschaften, welche auf einem Antagonismus an muskarinischen Acetylcholin-Rezeptoren und Acetylcholinesterasehemmung basieren. Insbesondere in Bezug auf den PDS-Subtypen (RR, 1.29; 95% CI 1.09–1.53, $p=0.003$; $I^2=0\%$) scheint Acotiamid effektiv zu sein (RR, 0.92; 95% CI 0.76–1.11, $p=0.39$; $I^2=0\%$) [32].

2.4. Helicobacter pylori Eradikation

Sofern bei Patienten mit dyspeptischen Beschwerden ein Nachweis von *Helicobacter pylori* (Hp) erfolgt, wird dessen Eradikation empfohlen. Eine Metaanalyse von randomisiert doppelverblindeten Studien mit 12-monatigem Follow-up zeigte eine signifikante Verbesserung der dyspeptischen Symptome bei Patienten nach Hp-Eradikation im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe (OR, 1.38; 95% CI 1.18-1.62, $Z=4.00$, $p<0.001$) am Ende des Follow-ups [33]. Die Subgruppenanalyse nach geografischen Regionen ergab sowohl bei den Europäern (OR, 1.49; 95% CI 1.10-2.02) als auch den Amerikanern (OR, 1.43; 95% CI 1.12-1.83) und den Asiaten (OR, 1.54; 95% CI 1.07-2.21) eine signifikante Verbesserung der dyspeptischen Beschwerden nach Hp-Eradikation im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Eine (aufgrund Überarbeitung zurückgezogene) Metaanalyse, welche 14 randomisiert kontrollierte Studien mit 12-monatigem Follow-up umfasst und als Basis der 2015 erschienenen Kyoto Konsensus Kriterien dient, konnte eine signifikante Verbesserung der dyspeptischen Symptome bei Patienten nach Eradikationstherapien im Vergleich zu Kontrollgruppen aufzeigen [8]. Die Wirksamkeit war in Asien grösser als in Europa oder Nordamerika. Unterschiede zwischen den Subtypen des FD bezüglich Hp Eradikation sind nicht bekannt. Ein Ansprechen auf eine Hp Eradikation wird nun laut Kyoto als Hp

assoziierte Dyspepsie; in den Rome IV Guidelines als Hp Dyspepsie beschrieben, womit die Patienten die Diagnose einer funktionellen Dyspepsie verlieren [24].

2.5. Zentral wirksame Medikamente

Ebenfalls verwendete (second-line) Medikamente bei der Behandlung der FD sind die Psychopharmaka. In einem systematischen Review von 13 Artikeln konnte aufgezeigt werden, dass die Behandlung mit psychotropen Medikamenten mit einer signifikanten Symptomverbesserung bei FD gegenüber Placebo einherging (pooled relative risk (RR), 0.55; 95% CI 0.36-0.85) [15]. Bei den im Review eingeschlossenen Studien, welche Levosulpirid verwendeten, konnte bei allen 5 analysierten Studien eine signifikante Symptombesserung festgestellt werden.

Bei Studien mit Antidepressiva (Amitriptylin, Mianserin, Clomipramin und Fluoxetin) konnte in drei von vier Studien eine signifikante Symptombesserung gezeigt werden. Eine kürzlich erschienene, randomisiert, doppelblinde, placebokontrollierte Multizenterstudie konnte zudem aufzeigen, dass bei einer signifikant höheren Personenanzahl eine adäquate Symptomlinderung mit Amitriptylin im Vergleich zu Escitalopram und Placebo (53% vs. 38% vs. 40%, $p = 0.05$) erreicht werden konnte [2]. Insbesondere Patienten mit ulcer-like FD zeigten unter Amitriptylin öfters eine adäquate Symptomlinderung als unter Escitalopram oder Placebo (20 [67%] Amitriptylin vs. 8 [27%] Escitalopram 11 [39%] Placebo). Sie hatten eine dreifach höhere Odds bezüglich adäquater Symptomlinderung im Vergleich zu Placebo (OR, 3.1; 95% CI 1.1-9.0).

Eine randomisierte, doppelverblindete, placebokontrollierte Studie mit Venlafaxin, einem selektiven Serotonin- und Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), zeigte keine verbesserte Wirksamkeit gegenüber Placebo in der Behandlung der FD [26]. Nach insgesamt 8-wöchiger Therapie waren 37% der Patienten unter Venlafaxin und 39% unter Placebo (OR, 0.8; 95% CI 0.3–2.1) und 20 Wochen nach Studienbeginn 42% respektive 41% (OR, 3.1; 95% CI 0.9–12.6) symptomfrei.

Anhand der aktuellen Datenlage ist wohl der Einsatz von Trizyklika in der Behandlung der FD der Verwendung von SNRI und SSRI vorzuziehen. Insbesondere FD Patienten, bei denen abdominale Schmerzen im Vordergrund stehen, scheinen von Trizyklika zu profitieren.

3. Therapie Reizdarm

Wie bei der funktionellen Dyspepsie existieren diverse Therapieansätze zur Behandlung des Reizdarmes wie Lifestyle- und Ernährungsanpassungen aber auch medikamentöse Therapien. Die Wahl der Therapie hängt vom Subtypen, von der Schwere der Symptome und den assoziierten psychosozialen Gegebenheiten ab. Die medikamentösen Therapien können eingeteilt werden in peripher- und systemisch-wirkende Substanzen, Mikrobiom- und Immunmodulatoren und komplementäre, alternative Medizin.

3.1. Peripher-wirkende Substanzen

3.1.1. Stuhlregulantien

Stuhlregulantien sind in der Behandlung des IBS weitverbreitet. Häufig verwendete Stuhlregulantien stellen die löslichen Ballaststoffe («soluble fiber»), wie z.B. die Flohsamen (Psyllium) dar. In der bisher grössten Studie in Bezug auf Nahrungsfasern konnte bei 275 Patienten (53-68% IBS-C und 19-29% IBS-D) nach 3 Monaten Therapie mit löslichen Fasern (Psyllium, Flohsamen), nicht-löslichen Fasern (Kleie) oder Placebo eine signifikante Reduktion der Schwere der IBS-Symptome um 90 Punkte bei der Behandlung mit Psyllium im Vergleich zu einer Reduktion um 49 Punkte mit Placebo ($p=0.03$) und 58 Punkte bei nicht-löslichen Fasern (Kleie) (vgl. mit Placebo $p=0.61$) aufgezeigt werden. Insgesamt ist von einem Benefit durch lösliche Fasern in der Behandlung des IBS auszugehen. Unlösliche Ballaststoffe bewährten sich allerdings nicht in der IBS-Therapie bzw. können die abdominalen Symptome (abdominale Schmerzen, Blähungen) gar verschlechtern [1].

Ein weiteres oft verwendetes Stuhlregulans bzw. ein Laxans stellt das Macrogol/PEG 3350+E dar. Eine randomisiert kontrollierte Studie bei IBS-C Patienten konnte eine signifikant höhere wöchentliche Stuhlfrequenz unter Therapie mit PEG 3350+E im Vergleich zu Placebo aufzeigen (4.40 ± 2.581 vs. 3.11 ± 1.937 , 95% CI 1.17-1.95, $p<0.001$) [4]. Obwohl die Schwere der Abdominalschmerzen/-unwohlbefinden unter Therapie mit PEG 3350+E abgenommen hat, ergaben sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede gegenüber Placebo.

3.1.2. Sekretagoga

Prosekretorische Medikamente wirken hauptsächlich über eine Aktivierung der Chloridkanäle auf der apikalen Seite von luminalen Enterozyten und können daher in der Behandlung von IBS-C und (funktioneller) Obstipation hilfreich sein. Durch deren Einnahme kommt es zu einer Sekretion von Chloridionen und sekundärem Einstrom von H_2O und Na. Die daraus resultierende luminale Distension stimuliert wiederum die gastrointestinale Motilität und damit den Dünndarm- und Kolontransit. Zu den in Europa zugelassenen Sekretagoga gehören das Linaclotid (IBS-C) und das Lubiprostone (Obstipation). Für Linaclotid wurde in einer randomisiert doppelverblindeten placebokontrollierten Studie eine Verbesserung der Stuhlgewohnheiten und der Abdominalbeschwerden bei 33.7% IBS-C Patienten im Vergleich zu 13.9% für Placebo aufgezeigt (NNT=5.1, 95% CI 3.9-7.1, $p<0.001$) [5]. Die Schmerzen alleine konnten unter Linaclotid bei 48.9% der Patienten im Vergleich zu 34.5% unter Placebo verbessert werden (NNT=7.0, 95% CI 4.7-13.1, $p<0.001$). Für Lubiproston bei IBS-C und chronisch idiopathischer Obstipation konnte in einer Metaanalyse aus randomisiert kontrollierten Studien eine signifikante Verbesserung der Schwere der Obstipation, der Stuhlkonsistenz, der Abdominalschmerzen und der abdominalen Blähungen nach einer Woche ($p \leq 0.03$) und einem Monat ($p \leq 0.004$) aufgezeigt werden (ausser Abdominalschmerzen nach einer Woche nicht signifikant ($p=0.21$)) [19].

3.1.3. Gallensäuremodulatoren

Über die letzten Jahre hat die Gallensäuremodulation als Therapieansatz bei FGIDs an Bedeutung zugenommen. Bei Frauen mit IBS-C konnte in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie unter Therapie mit Chenodesoxycholsäure eine raschere Kolontransitzeit ($p=0.005$), verbesserte Stuhlkonsistenz ($p=0.003$) und eine erhöhte Stuhlfrequenz ($p=0.018$) im Vergleich zu Placebo festgestellt werden [23].

Das gegensätzliche Wirkprinzip wurde bei IBS-D Patienten in einem systematischen Review über die häufige Malabsorption von Gallensäuren aufgezeigt. Dabei wiesen 5 Studien bei 10% (CI 7-13) der Patienten eine schwere und 17 Studien bei 32% (CI 29-35) eine moderate Malabsorption auf [29].

Gepoolte Daten aus 15 Studien zeigten eine Dosisabhängigkeit zwischen der Behandlung mit Gallensäurebindern und der Schwere der Malabsorption. So sprachen 96% der Patienten mit <5%, 80% mit <10% und 70% mit <15% Retention auf Colestyramin an. Unter Colesevelam konnte bei 24 IBS-D Patientinnen ebenfalls eine angenehmere Stuhlentleerung ($p=0.048$) und eine kompaktere Stuhlkonsistenz ($p=0.12$) festgestellt werden [30].

3.1.4. μ -Opioid Agonisten

Ein in der Klinik bisher bei IBS-D intermittierend verwendeter μ -Opioid-Agonist stellt das Loperamid dar. Studien bei IBS-D Patienten konnten eine Verbesserung der Stuhlkonsistenz, eine verminderte Stuhlfrequenz und (inkonstant) positive aber auch negative Auswirkungen auf Abdominalschmerzen zeigen [6]. Obwohl Loperamid ein wirksames Medikament bei Diarrhoe ist, gibt es keine klare Evidenz, welche die Hypothese einer Verminderung der globalen IBS Symptome stützen würde. Zudem kann es im Verlauf zu Obstipation führen. Hier setzt Eluxadolin, ein μ - und κ -Opioidrezeptor-Agonist und δ -Opioidrezeptorantagonist an. In zwei Studien mit co-primärem Endpunkt konnte bei IBS-D Patienten unter Therapie mit Eluxadolin im Vergleich zu Placebo eine signifikante Besserung der Abdominalschmerzen und der Stuhlkonsistenz aufgezeigt werden (23.9% bei 75mg, 25.1% bei 100mg vs. 17.1% bei Placebo, $p=0.01$ und $p=0.004$ bzw. 28.9% bei 75mg, 29.6% bei 100mg vs. 16.2%, $p<0.001$ für beide Vergleiche) [18]. In den USA bereits erhältlich (FDA, Mai 2015), ist die Zulassung im deutschsprachigen Raum für 2017/2018 geplant.

3.2. Systemisch-wirkende Substanzen

3.2.1. Spasmolytika

Bei den Spasmolytika handelt es sich hauptsächlich um anticholinerge oder direkt auf die glatte Muskulatur wirkende Relaxantien, welche die Kontraktionen der glatten Muskelzellen im Gastrointestinaltrakt reduzieren. Ein in der Klinik oft verwendetes Mittel stellt das Pfefferminzöl dar. Eine Metaanalyse bei IBS-Patienten konnte eine signifikante globale Symptombesserung (RR 2.23; 95% CI 1.78-2.81) und eine Verbesserung der Abdominalschmerzen (RR 2.14; 95% CI 1.64-2.79) bei der Behandlung mit Pfefferminzöl gegenüber Placebo aufzeigen [16].

In einer weiteren Metaanalyse von 12 Studien, in welcher Spasmolytika bei IBS untersucht wurden, konnte eine Reduktion von Symptomen aufgezeigt werden, so dass sich nach spasmolytischer Behandlung ein RR von persistierenden Symptomen von 0.68 ergab (95% CI 0.57-0.81; NNT=5, CI 4-9) [12]. Zur Behandlung von funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen verwendete Spasmolytika stellen beispielsweise Pinaverium, Trimebutin, Mebeverin und Butylscopolamin dar.

3.2.2. Antidepressiva

Wie auch bei der funktionellen Dyspepsie können Antidepressiva (primär in einer reduzierten Dosis im Vergleich zur Therapie bei Depressionen) in der Behandlung von IBS-Symptomen eingesetzt werden. Ein systematisches Review über 17 randomisierter kontrollierter Studien (RCT) konnte die Wirksamkeit von Antidepressiva in der Behandlung von IBS Symptomen bekräftigen (NNT=4 (95% CI 3-6)) [10]. Die positive Wirkung auf die Abdominalschmerzen wurde in 7 RCTs aufgezeigt, wobei sich ein RR in Bezug auf die Persistenz von Abdominalschmerzen unter Antidepressiva im Vergleich zu Placebo von 0.62 (95% CI 0.43-0.88, $I^2=72.4$; $p=0.001$) präsentierte. Sowohl durch Trizyklika (in 11 RCT) als auch durch SSRI (in 7 RCT) konnte eine Reduktion der IBS Symptome im Vergleich zu Placebo

erreicht werden (NNT=4). Bezüglich einer Therapie mit SNRI ist die Datenlage (noch) nicht ausreichend, um ein schlüssiges Fazit zur Wirksamkeit bei IBS ziehen zu können.

3.2.3. 5-HT₃-Antagonisten

Zu den in Europa (primär für Nausea und Erbrechen) zugelassenen 5-HT₃-Antagonisten gehört das Ondansetron, für welches in einer Studie mit IBS-D Patienten eine signifikante Besserung des Stuhlverhaltens und der IBS-Symptome (jedoch nicht der Schmerzscores) aufgezeigt werden konnte [14]. Bezüglich des Stuhlverhaltens verbesserte sich sowohl die Konsistenz (mittlere Differenz der Stuhlform zw. Ondansetron und Placebo -0.9, 95% CI -1.1 bis -0.6, $p<0.001$) als auch der Stuhldrang ($p<0.001$), die Frequenz ($p=0.002$) und die Blähungen ($p=0.002$) im Vergleich zu Placebo. Die Schwere der IBS-Symptome reduzierte sich ebenfalls signifikant unter Ondansetron (83 ± 9.8 vs. 37 ± 9.7 , $p=0.001$), während sich die Abdominalschmerzen im Vergleich zu Placebo nicht signifikant änderten. Ein neuerer, in Europa bisher noch nicht zugelassener 5HT₃-Antagonist stellt das Ramosetron dar. Eine kürzlich in Japan durchgeführte Studie konnte damit eine deutliche Verbesserung der globalen IBS-Symptome (50.7%; 95% CI 44.8–56.6 vs. 32.0%; 95% CI 26.7–37.8; $p<0.001$, NNT=6, 95% CI 4-10) und des Stuhlverhaltens (verbesserte Stuhlkonsistenz: 40.8%; 95% CI 35.1–46.6 vs. 24.3%; 95% CI 19.4–29.7; $p<0.001$) bei IBS-D Frauen (und bereits früher auch bei Männern) gegenüber einer Placebothherapie aufzeigen [3]. Zusätzlich war eine signifikante Reduktion der Abdominalschmerzen und –unwohlbefinden ($p=0.001$) unter Ramosetron erkennbar. Zum Auftreten von ischämischer Kolitis, wie es bei einem früheren 5HT₃-Antagonisten (Alosetron) der Fall war, kam es in der Studie nicht. Alosetron wurde aufgrund der genannten schweren Nebenwirkung in Europa vom Markt genommen und wird nun nur noch sehr restriktiv bei Frauen mit schwerem IBS-D in der USA eingesetzt.

3.2.4. Prokinetika

Für den neueren, selektiven 5-HT₄-Rezeptor Agonisten Prucaloprid, welcher bereits für chronische Obstipation zugelassen ist, existieren noch keine randomisierten, placebokontrollierten Studien bei IBS-C Patienten. Dennoch ist von einer Wirkung auch bei IBS-C auszugehen.

3.3. Mikrobiom und Immunmodulatoren

3.3.1. Antibiotika

Durch die Therapie mit Rifaximin, einem nicht-/minimal-absorbierbaren Breitspektrumantibiotikum, konnte in diversen Studien eine globale Verbesserung der IBS-Symptome gegenüber Placebo bei Patienten mit IBS (meist non-IBS-C) erreicht werden (OR=1.57; 95% CI 1.22-2.01; NNT=10) [21]. Auch unter erneuter Rifaximintherapie nach Wiederauftreten der IBS-Beschwerden war das Ansprechen in einer kürzlich erschienenen Studie im Vergleich zu Placebo besser (38.1% vs. 31.5%, $p=0.03$) bei insgesamt guter Verträglichkeit [17]. Rifaximin ist in den USA seit 2015 offiziell für IBS-D zugelassen. Im deutschsprachigen Raum ist Rifaximin weiterhin «off-label» in der Behandlung von funktionellen gastrointestinalen Erkrankungen.

3.3.2. Probiotika

In einer Metaanalyse aus 43 Studien (mit Pro- und Synbiotika) erwiesen sich diverse probiotische Präparationen in der Behandlung des IBS und der chronisch idiopathischen Obstipation als wirksam [11]. Das relative Risiko (RR) für persistierende IBS-Symptome nach Probiotika- bzw. Placebothherapie betrug 0.79 (95% CI 0.70-0.89). Die Probiotika zeigten positive Effekte auf die globalen IBS-Symptome, die Abdominalschmerzen, Blähungen und Flatulenz. Synbiotika schienen ebenfalls effektiv zu sein (RR 0.78; 95% CI 0.67-0.92). Welche Stämme/Spezies am wirksamsten sind blieb allerdings unklar. Anhand der aktuellen Datenlage, ist somit anzunehmen, dass sich gewisse Probiotika zwar positiv auf die IBS Symptome auswirken können, jedoch müssten diese oft nicht den aktuellen Anforderungen für IBS-Studien entsprechenden Studien durch weitere standardisierte, randomisierte doppelverblindete, placebokontrollierte Studien bestätigt werden.

3.3.3. Antihistaminika

In einer kürzlich erschienenen Studie konnte bei IBS-Patienten durch eine Behandlung mit Ebastin (H1-Rezeptor-Antagonist) im Vergleich zu Placebo eine verminderte viszerale Hypersensitivität bzw. verbesserte Symptomlinderung (46% vs. 13%, $p=0.024$) und einen verminderten Score für abdominale Schmerzen (39 ± 23 vs. 62 ± 22 , $p=0.004$) aufgezeigt werden [31]. Eine weitere Multizenterstudie diesbezüglich läuft bereits.

Fazit für die Praxis

- First-Line Therapeutika bei der FD stellen gastrale Säuresuppressiva, natürliche Pflanzenextrakte (z.B. Iberogast) und Prokinetika dar.
- Second-Line Therapieverfahren bei FD beeinhalteten die Modulation der viszeralen Hypersensitivität insb. mittels Antidepressiva (Trizyklika wahrscheinlich SSRI überlegen).
- Beim Nachweis von *H. pylori* sollte dieser eradiziert werden.
- Stuhlregulantien können als sinnvolle Basistherapie bei IBS dienen.
- Die medikamentöse Therapie bei IBS richtet sich nach den prädominanten Symptomen.
- Mögliche Therapie bei IBS-C stellen Sekretagoga (z.B. Linaclotid, Lubiproston) oder Prokinetika dar.
- Bei IBS-D können beispielsweise Medikamente, welche an 5-HT₃- oder an Opioid-Rezeptoren ansetzen, hilfreich sein.
- Weitere mögliche Therapien bei IBS stellen Spasmolytika, niedrigdosierte Antidepressiva, Antibiotika (insb. Rifaximin) oder allenfalls auch Probiotika dar.

Literaturverzeichnis

1. Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA et al. (2004) Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 19:245-251
2. Bryson HM, Wilde MI (1996) Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states. *Drugs Aging* 8:459-476
3. Camilleri M, Northcutt AR, Kong S et al. (2000) Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 355:1035-1040
4. Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M et al. (2013) Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 108:1508-1515

5. Chey WD, Lembo AJ, Lavins BJ et al. (2012) Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 107:1702-1712
6. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH (1996) A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 31:463-468
7. Everhart JE, Renault PF (1991) Irritable bowel syndrome in office-based practice in the United States. *Gastroenterology* 100:998-1005
8. Ford AC, Delaney BC, Forman D et al. (2006) Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev*:CD003840
9. Ford AC, Forman D, Bailey AG et al. (2007) Who consults with dyspepsia? Results from a longitudinal 10-yr follow-up study. *Am J Gastroenterol* 102:957-965
10. Ford AC, Moayyedi P, Lacy BE et al. (2014) American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 109 Suppl 1:S2-26; quiz S27
11. Ford AC, Quigley EM, Lacy BE et al. (2014) Efficacy of prebiotics, probiotics, and synbiotics in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 109:1547-1561; quiz 1546, 1562
12. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM et al. (2008) Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 337:a2313
13. Friesen CA, Sandridge L, Andre L et al. (2006) Mucosal eosinophilia and response to H1/H2 antagonist and cromolyn therapy in pediatric dyspepsia. *Clin Pediatr (Phila)* 45:143-147
14. Garsed K, Chernova J, Hastings M et al. (2014) A randomised trial of ondansetron for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhoea. *Gut* 63:1617-1625
15. Hojo M, Miwa H, Yokoyama T et al. (2005) Treatment of functional dyspepsia with antianxiety or antidepressive agents: systematic review. *J Gastroenterol* 40:1036-1042
16. Khanna R, Macdonald JK, Levesque BG (2014) Peppermint oil for the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 48:505-512
17. Lembo A, Pimentel M, Rao SS et al. (2016) Repeat Treatment With Rifaximin is Safe and Effective in Patients With Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*
18. Lembo AJ, Lacy BE, Zuckerman MJ et al. (2016) Eluxadoline for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea. *N Engl J Med* 374:242-253
19. Li F, Fu T, Tong WD et al. (2016) Lubiprostone Is Effective in the Treatment of Chronic Idiopathic Constipation and Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mayo Clin Proc* 91:456-468
20. Melzer J, Rosch W, Reichling J et al. (2004) Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 20:1279-1287
21. Menees SB, Maneeratannaporn M, Kim HM et al. (2012) The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 107:28-35; quiz 36
22. Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ (2015) Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? *Neurogastroenterol Motil* 27:19-29
23. Rao AS, Wong BS, Camilleri M et al. (2010) Chenodeoxycholate in females with irritable bowel syndrome-constipation: a pharmacodynamic and pharmacogenetic analysis. *Gastroenterology* 139:1549-1558, 1558 e1541
24. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ et al. (2015) Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut* 64:1353-1367
25. Talley NJ, Vakil NB, Moayyedi P (2005) American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 129:1756-1780

26. Van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N et al. (2008) Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6:746-752; quiz 718
27. Von Arnim U, Peitz U, Vinson B et al. (2007) STW 5, a phytopharmakon for patients with functional dyspepsia: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind study. *Am J Gastroenterol* 102:1268-1275
28. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF et al. (2007) Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:178-185; quiz 140
29. Wedlake L, A'hern R, Russell D et al. (2009) Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 30:707-717
30. Wong BS, Camilleri M, Carlson PJ et al. (2012) Pharmacogenetics of the effects of colesevelam on colonic transit in irritable bowel syndrome with diarrhea. *Dig Dis Sci* 57:1222-1226
31. Wouters MM, Balemans D, Van Wanrooy S et al. (2016) Histamine Receptor H1-Mediated Sensitization of TRPV1 Mediates Visceral Hypersensitivity and Symptoms in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology* 150:875-887 e879
32. Xiao G, Xie X, Fan J et al. (2014) Efficacy and safety of acotiamide for the treatment of functional dyspepsia: systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal* 2014:541950
33. Zhao B, Zhao J, Cheng WF et al. (2014) Efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled studies with 12-month follow-up. *J Clin Gastroenterol* 48:241-247

Korrespondenzautor:

PD Dr. Daniel Pohl

Leiter Funktionsdiagnostik Gastroenterologie

Rämistrasse 100

8091 Zürich – CH

daniel.pohl@usz.ch